In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









Principes de l'activité ATB

Dr Y. BOUZERDE
Cours de pharmacologie
3 ème année médecine

Avril 2016

Sommaire

I. Déterminants de la réponse antibiotique

II. Modes d’action des antibiotiques

III. Résistance bactérienne

I. Déterminants de la réponse antibiotique

1. **Age**
2. **Insuffisance rénale et /ou hépatique**
3. **Facteurs génétiques**
4. **Grossesse**
5. **Affections associées**
6. **Mécanismes de défense de l'hôte**

I. Déterminants de la réponse antibiotique

1. Age:

- **Ages extrêmes**: mécanisme d'élimination (fonction rénale et hépatique) → ajustement des doses.

✓ Chez le sujet âgé : Diminution de l'élimination rénale des ATB (clairance à la créatinine)

✓ Chez le nouveau-né : ++++ chez le prématuré

- Faible élimination rénale des ATB.
- Diminution de la fonction hépatique liée à une immaturité hépatique:

  Quantités faibles de glucuronyl tranférase → Accidents au *chloramphénicol* (gray-baby syndrome)

  Quantité faibles d'acétyl transférase → Accidents aux *sulfamides*

- **Chez le NRS**: sécrétion acide diminuée → diminution absorption par VO

- **Organisme en croissance** (Facteurs de développement): déterminent le type de réponse indésirable à un médicament Ex:

- *Tétracyclines*: retard de croissance osseuse et décoloration ou hypoplasie de l'émail des dents
- *Fluoroquinolones*: : accumulation dans le cartilage ce qui affecte la croissance osseuse

I. Déterminants de la réponse antibiotique

2. Insuffisance rénale et /ou hépatique:

Il faut impérativement ajuster les doses d'ATB en fonction de la gravité de l'IR → Calcul de la clairance de la créatinine

Ex:

- Attention à la neurotoxicité de la pénicilline et d'autres ATB de la famille des *ßlactamines*, se produit généralement chez les patients présentant une insuffisance rénale qui en reçoivent de fortes doses, en corrélation avec des concentrations élevées d'ATB dans le LCR.

- Attention à l'ototoxicité liée aux *aminosides* (augmentation de la ½ vie des aminosides)

I. Déterminants de la réponse antibiotique

3. Facteurs génétiques:

Certains facteurs génétiques modifient le métabolisme de certains ATB

- ✓ Acétylation de l'***isoniazide*** par le foie (acétyleurs lents et acétyleurs rapides : peuvent avoir des concentrations infra thérapeutiques du médicament dans le plasma)
- ✓ Chez les patients souffrant de G6PD (déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase): l'emploi de ***chloramphénicol***, ***sulfamides*** , *Ac nalidixique*…. peut être à l'origine de crises hémolytiques.

I. Déterminants de la réponse antibiotique

4. Grossesse:

Faire attention aux ATB qui traversent la barrière fœto placentaire → toxicité fœtale tératogène

Beaucoup d'ATB sont concernés



Ex : *Streptomycine* → Chez le NRS: Troubles auditifs

Tétracyclines → Chez le fœtus: Troubles dentaires et osseux,
Chez les femmes enceintes: troubles hépatiques graves, pancréatite et atteinte rénale associée

Allaitement maternel:

Ex: *sulfamides*

I. Déterminants de la réponse antibiotique

5. Affections associées :

- ✓ Diabétique : Les taux plasmatiques obtenus sont faibles après injection IM ou s/cutanée
- ✓ Traitement des anémies ferriprives ou mégaloblastiques : Efficacité modifiée par traitement au *chloramphénicol*
- ✓ Hydrocéphalie : Empêche la pénétration du *Chloramphénicol*
- ✓ Cirrhose : Effets secondaires avec les *tétracyclines*
- ✓ Dénutrition
- ✓ Prise de tétracycline avec du lait (calcium)

I. Déterminants de la réponse antibiotique

6. Mécanismes de défense de l'hôte:

Le statut immunitaire du patient joue un rôle important dans l'efficacité du traitement antibiotique.

Il faut prendre en compte le statut immunitaire du patient dans le choix de l'ATB.

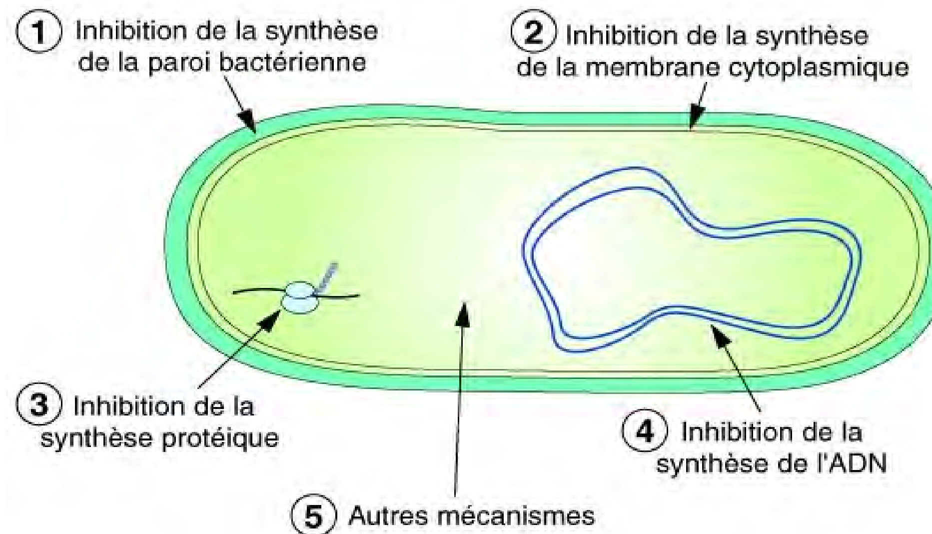
Echec fréquent de l'ATB dans certains tableau clinique particulier ex : Les néoplasies (leucémie, hodgkin) , les CTC, les cytostatiques……..

R: Chez un patient immunocompétent: un ATB bactériostatique peut être suffisant pour éradiquer l'infection au contraire du patient immunodéprimé

II. Modes d'action des Antibiotiques

Les ATB agissent au niveau de 04 cibles :

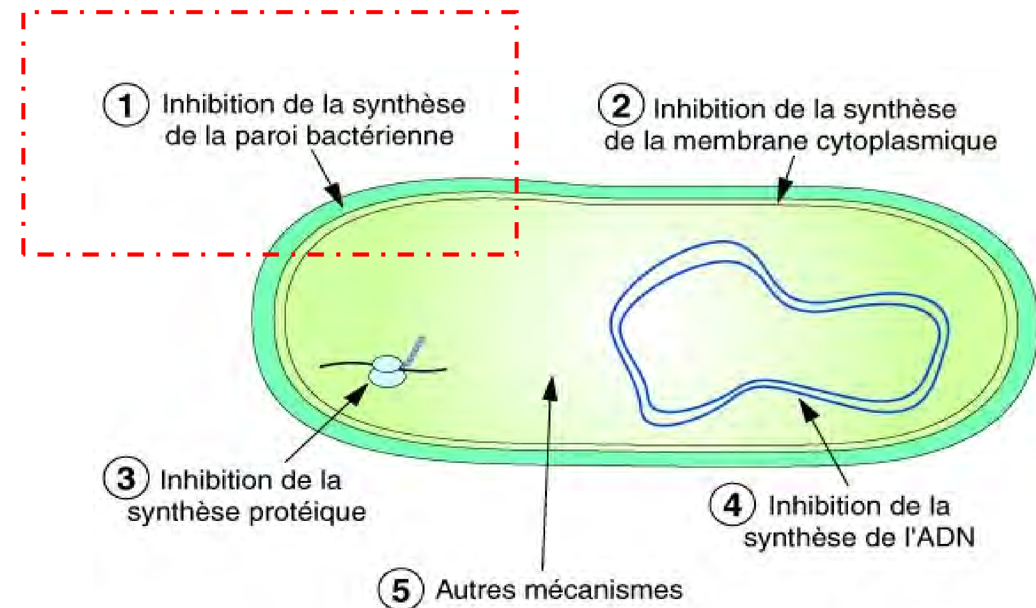
1. **Paroi** : Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne
2. **Enveloppes membranaires**: Changement de la perméabilité membranaire
3. **Ribosome bactérien (Protéines):** Inhibition de la synthèse protéique
4. **Acides nucléiques:** Inhibition de la synthèse d'acides nucléiques



II. Modes d'action des Antibiotiques

Les ATB agissent au niveau de 04 cibles :

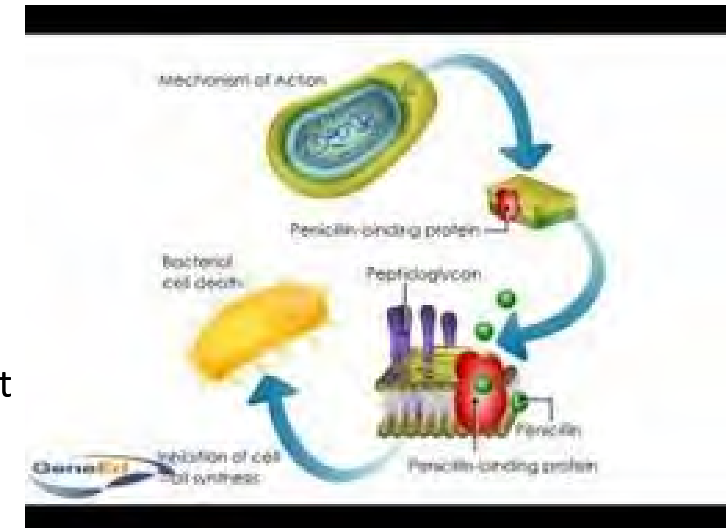
1. **Paroi**
2. Enveloppes membranaires
3. Ribosome bactérien (Protéines)
4. Acides nucléiques



II. Modes d'action des Antibiotiques

1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

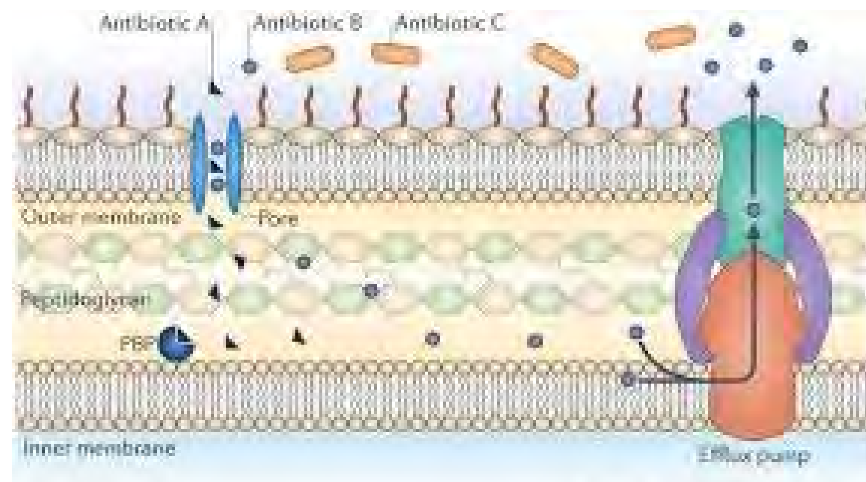
- Inhibition de la biogénèse du peptidiglycane
- Essentiellement : ***ßlactamines, Vancomycine, Cyclosérine***.
- Ces ATB n'auront aucune action sur les bactéries dépourvues naturellement de paroi.



II. Modes d'action des Antibiotiques

1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

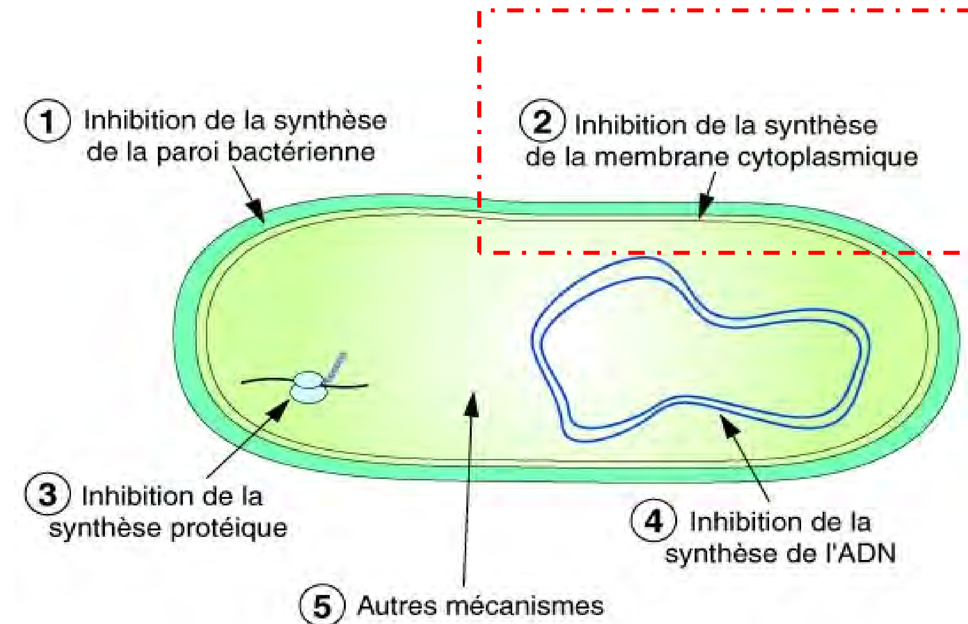
- L'activité antibactérienne des *ßlactamines* s'opère en 03 étapes :
  - ✓ Pénétration par l'intermédiaire de protéines transmembranaires ou porines
  - ✓ Attachement au récepteur **PBP** (**P**enicillines **B**inding **P**roteins) : inhibition de la réaction de transpeptidation→ blocage de la synthèse du peptidoglycane
  - ✓ Perturbation de la fonction bactérienne par l'intervention d'enzymes lytiques (hydrolases)



II. Modes d'action des Antibiotiques

Les ATB agissent au niveau de 04 cibles :

1. Paroi
2. **Enveloppes membranaires**
3. Ribosome bactérien (Protéines)
4. Acides nucléiques



II. Modes d'action des Antibiotiques

2. Changement de la perméabilité membranaire

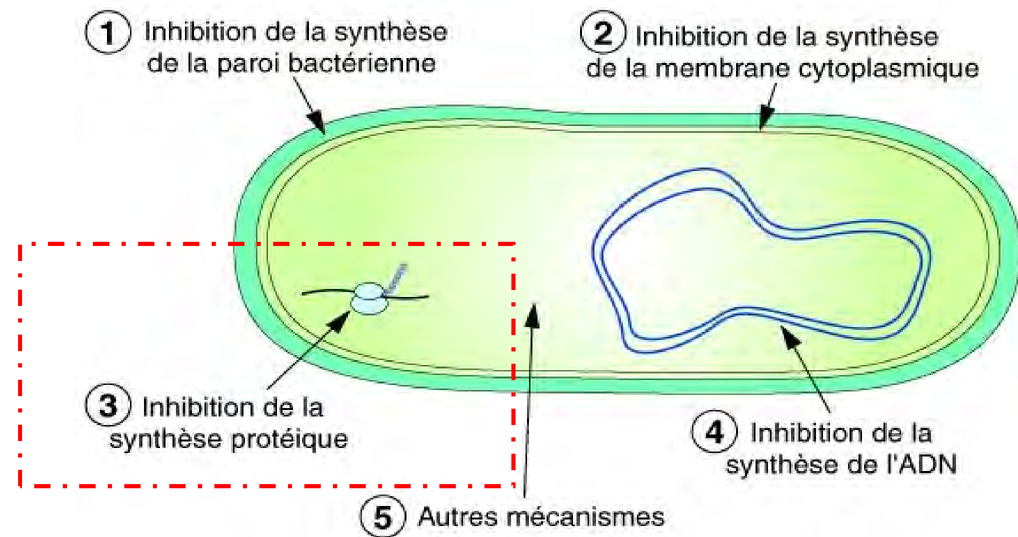
Perturbation de l'intégrité de la membrane cellulaire → Echappement des macromolécules et des ions → Mort bactérienne.

Ex : ***Polymexines, imidazoles***

II. Modes d'action des Antibiotiques

Les ATB agissent au niveau de 04 cibles :

1. Paroi
2. Enveloppes membranaires
3. **Ribosome bactérien (Protéines)**
4. Acides nucléiques



II. Modes d'action des Antibiotiques

3. Inhibition de la synthèse protéique

Différentes étapes de la synthèse protéique peuvent être perturbées par la fixation d'antibiotiques sur le ribosome bactérien :

- Antibiotiques altérant la sous-unité 30S:

- ***Aminoglucosides*** : Inhibition de la phase d'initiation de la synthèse protéique.

- ***Tétracyclines*** : se lient à la s/ unité 30s du ribosome bactérien.

- Antibiotiques altérant la sous-unité 50S:

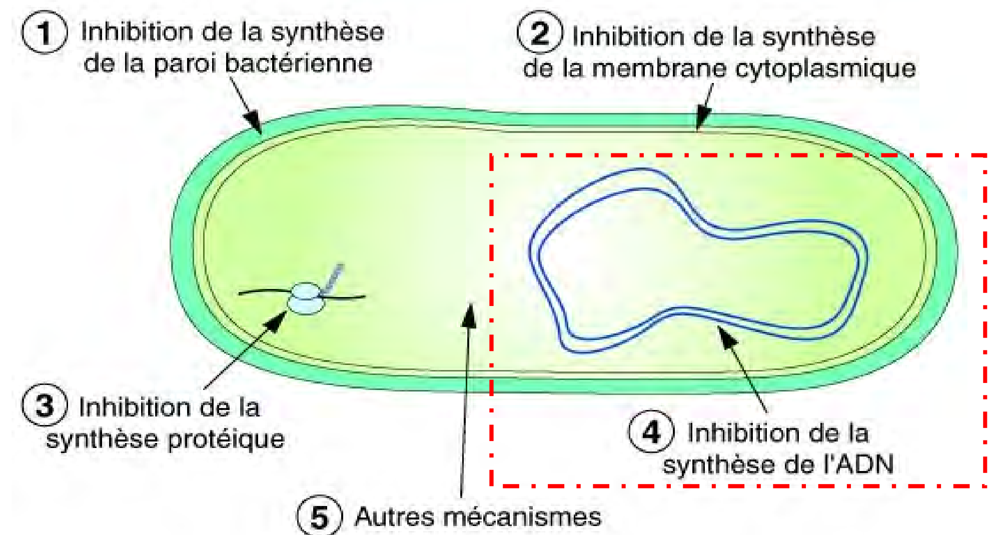
- ***Phénicolés*** : *Chloramphenicol* → Inhibition de la peptidyl transférase au niveau de la s/ unité 50s du ribosome bactérien.

- ***MLS*** *(*Macrolides-Lincosamides-Streptogramines)

II. Modes d'action des Antibiotiques

Les ATB agissent au niveau de 04 cibles :

1. Paroi
2. Enveloppes membranaires
3. Ribosome bactérien (Protéines)
4. **Acides nucléiques**



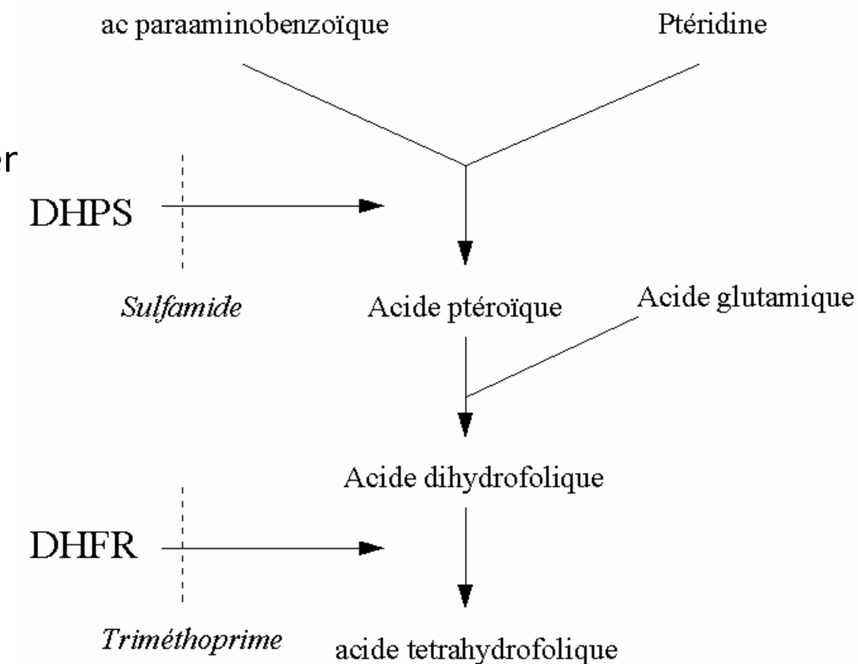
II. Modes d'action des Antibiotiques

4. Inhibition de la synthèse d'acides nucléiques

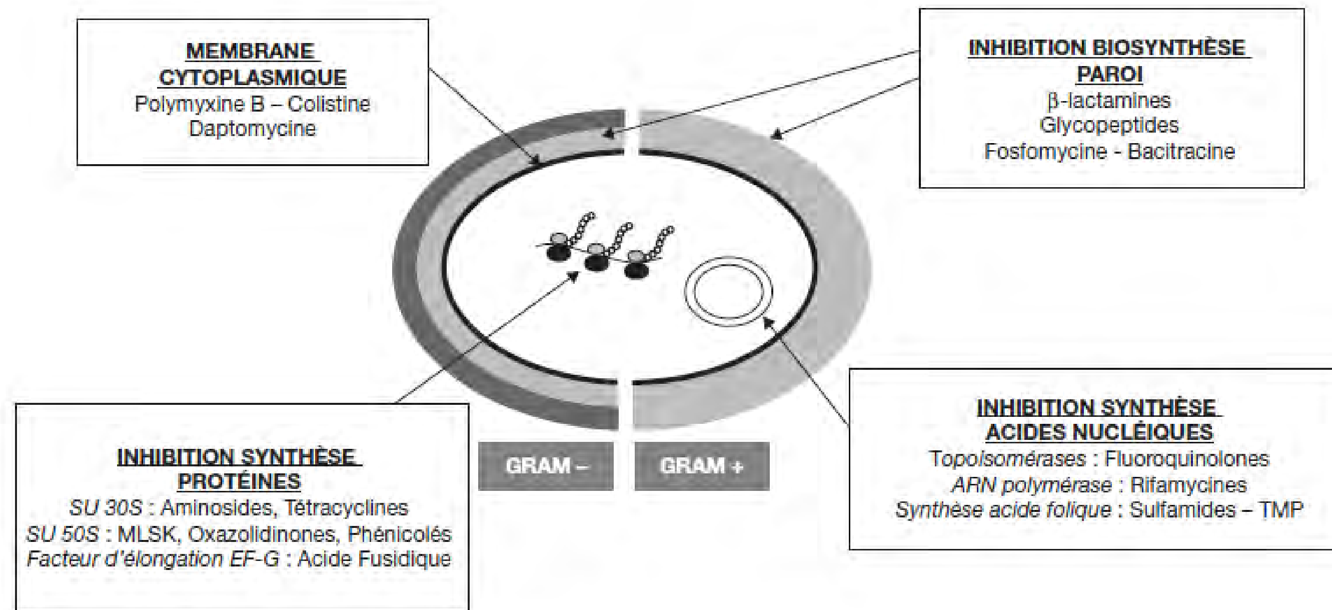
- ***Quinolones** et **fluoroquinolones*** : Bloquent l'action de la DNA gyrase bacterienne.

- ***Sulfamides*** : se substituent à l'action de la PABA (acide p. aminober est un précurseur de la synthèse d'Ac nucléiques.

- ***Triméthoprime*** : inhibition de la dihydrofolate réductase (DHFR)



II. Modes d'action des Antibiotiques



Cibles des principales familles d'antibiotiques.
TMP : triméthoprime ; MLSK : Macrolides-Lincosamides-Synergistines.

III. Résistance bactérienne

- **Définition**
- **Origine de la résistance**
- **Différents types de résistance**
- **Mécanismes de résistance :**
  1. Production d'enzymes
  2. Altération structurelle du récepteur à l'ATB
  3. Changement de la perméabilité de l'ATB
  4. Développement d'une autre voie métabolique qui permet d'éviter l'effet ATB
  5. Développement d'un changement enzymatique

III. Résistance bactérienne

- Suite à l'utilisation fréquente et abusive des ATB, les bactéries ont développé des mécanismes de résistance (mécanisme de défense)

- Danger :
  - ✓ Echecs thérapeutique de plus en plus fréquents,
  - ✓ Inefficacité de certains ATB auparavant efficaces,
  - ✓ Résistance transférable d'une bactérie à une autre.

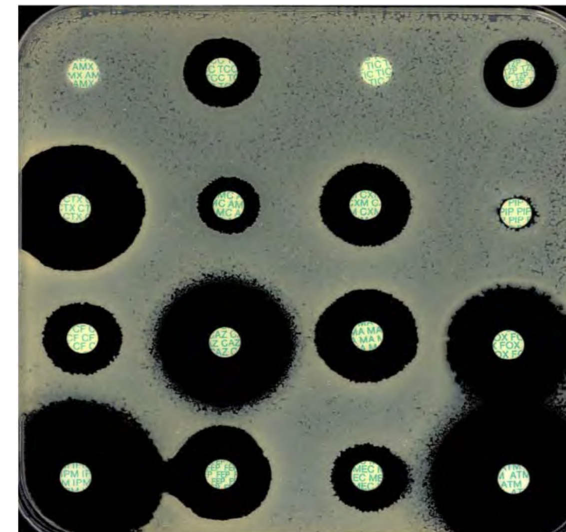
III. Résistance bactérienne

- **Définition:**

Une bactérie est résistante à un antibiotique quand la **CMI de celui-ci est supérieure à la concentration sanguine maximale** médicamenteuse susceptible d'être atteinte avec une posologie standard.



E.coli
souche sensible



E.coli
souche résistante

III. Résistance bactérienne

- **Origine de la résistance :** 02 types de résistances :

✓ **Résistance d'origine génétique :**

- Chromosomique (mutation)
- Extra chromosomique (plasmides) : contrôle la production de *β*lactamase ou chloramphenicol acétyl transférase .....

✓ **Résistance non génétique**

III. Résistance bactérienne

Différents types de résistance:

02 types de résistance:

- **Résistance naturelle :**

Toutes les souches d'une même espèce sont résistantes à l'antibiotique parce que la cible d'action de celui-ci est absente ou inaccessible par exemple.

- **Résistance acquise :**

Une certaine proportion (parfois très élevée) des souches d'une espèce normalement sensible à l'antibiotique sont devenues résistantes à son action.

III. Résistance bactérienne

- **Résistance spécifique:** Augmentation de la résistance d'une souche bactérienne à un ou plusieurs ATB d'une même famille.

- **Résistance croisées** : Certaines bactéries résistantes pour certains ATB le sont aussi pour d'autres

  EX : Polymixine B et Colistine
  Erythtromycine et oléandomycine
  Néomycine et kanamycine
  Erythromycine et lincomycine

- **BMR** (**B**actérie **M**ulti - **R**ésistante): Augmentation de la résistance d'une souche bactérienne à plusieurs familles d'ATB → possibilités thérapeutiques réduites

III. Résistance bactérienne

Mécanismes de résistance

1. **Production d'enzymes détruisant l'ATB**
2. **Altération structurelle du récepteur à l'ATB**
3. **Changement de la perméabilité de l'ATB**
4. **Développement d'une autre voie métabolique qui permet d'éviter l'effet ATB**
5. **Développement d'un changement enzymatique**

III. Résistance bactérienne

- **Mécanismes de résistance**

1. Production d'enzymes détruisant l'ATB

✓ Production de ß-lactamases:

- L'un des mécanismes de résistances les plus connus.
- Les ß-lactamases entrainent la rupture du noyau ß-lactame.
- Ex :

Le staphylocoques produit une pénicillinase qui le rend résistant à la *peni G* et aux *aminopénicillines* (en Algérie 89,77% des souches algériennes de S.aureus sont résistantes à la pénicilline).

L'Haemophilus produit une pénicillinase , résistance la *peni G* et aux *aminopénicillines*

BLSE (ß-lactamases à Spectre Elargie): résistance aux *aminopénicillines, carboxypénicillines, ureidopénicillines, céphalosporines 1G,2G,3G,4G et aztréonam*. Restent sensibles aux *céphamycines* et *imipénème*.

✓ Production de chloramphénicol acétyl transférase: par des Gram – résistants au chloramphénicol

III. Résistance bactérienne

Mécanismes de résistance

2. **Altération structurelle du récepteur à l'ATB:** (résistance par modification de la cible)

- ✓ Modification des PBP: Altération ou perte de la fonction des PBP (résistances à certaines *pénicillines* et *céphalosporines*)

- ✓ Modification de la cible ribosomale:
  - Altération ou perte d'une protéine spécifique du ribosome bactérien;
  - Ex modification au niveau de la partie 30s: résistance chromosomique aux aminosides

III. Résistance bactérienne

Mécanismes de résistance

3. **Changement de la perméabilité de l'ATB:**

→ Altération de la perméabilité cellulaire à l'ATB
Ex: Résistance aux *tétracyclines, polyméxines* et *amikacine*

4. **Développement d'une autre voie métabolique qui permet d'éviter l'effet ATB** :

Certaines bactéries résistantes aux *sulfamides* utilisent de l'Ac folique préformé et n'utilisent pas PABA

5. **Développement d'un changement enzymatique :**

Les bactéries résistantes aux *sulfamides* manifestent une plus grande affinité pour le PABA comparativement aux *sulfamides* .

Conclusion

Les bactéries ont développé de multiples mécanismes de résistances aux ATB : biochimiques , génétiques ou autres

Ces mécanismes leurs permettent d'échapper à l'action des ATB.

Il est donc du devoir de tout médecin d'avoir une prescription ATB raisonnable et raisonnée ,
et ce en ayant toutes les connaissances pour faire le bon choix d'ATB au bon moment et pour la bonne bactérie